

Показники периферичної крові в жінок при розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників

¹Бекасова О. Ф., ²Авраменко Н. В., ²Кабаченко О. В., ¹Іванова К. Д., ¹Копійка В. В.

ORCID 0000-0003-1242-2385

¹Запорізький національний університет, Україна, Україна

²Запорізький державний медичний університет, Україна

vkopijka@ukr.net

Ключові слова:

допоміжні репродуктивні технології, синдром системної запальної відповіді, кров, гематологічні показники крові, біохімічні показники крові, коагулометричні показники крові

Синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) трапляється в практиці як ускладнення екстракорпорального запліднення. При СГЯ значно підвищується ризик негативного результату ембріотрансферу, що визначає актуальність пошуку раних маркерів розвитку СГЯ. Метою дослідження було виявлення предикторів розвитку помірному ступеню СГЯ. Аналізували дані жінок молодого та середнього віку (20-45 років) до та після гормональної терапії у 2-х дослідних групах: 1) без ознак розвитку СГЯ; 2) із початковими клінічними ознаками легкого ступеню СГЯ. У дослідних групах визначали гематологічні (загальна кількість лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитарна формула крові, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та рівень гемоглобіну), біохімічні (загальний білок, глюкоза, креатинін, аланін- та аспартатамінотрансфераза (АлАТ та АсАТ, відповідно), K^+ , Na^+) і коагулометричні (тромбіновий час, протромбіновий час, фібриноген, активований частковий тромбопластиновий час) показники периферичної крові. Статистичний аналіз полягав у порівнянні показників двох дослідних груп із використанням U-критерію Манна-Уїтні. Згідно з проведеним статистичним аналізом, значущих відмінностей досягли показники ШОЕ, АлАТ, АсАТ та загального білка в групі з СГЯ після вилучення зрілих фолікулів при порівнянні з показниками до пункції і групою без ознак СГЯ після пункції фолікулів. При співвідношенні отриманих результатів із літературними джерелами було виявлено, що ці показники виходили за межі норми в жінок із тяжким ступенем СГЯ, тоді як за нашими результатами лише показник ШОЕ значно підвищувався в групі з СГЯ, але решта показників перебували у фізіологічних межах норми, що свідчить про наявність у жінок цієї групи помірному ступеню СГЯ. Показники ШОЕ, рівня амінотрансфераз та загального білка потенційно можуть бути використані при прогнозуванні помірному СГЯ в комплексі з іншими параметрами.

Peripheral blood indices in women with development of ovarian hyperstimulation syndrome

¹Bekasova O. F., ²Avramenko N. V., ²Kabachenko O. V., ¹Ivanova K. D., ¹Kopiika V. V.

¹Zaporizhzhia National University, Ukraine

²Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Key words:

assisted reproductive technology, systemic inflammatory response syndrome, blood, hematological parameters of the blood, blood biochemical parameters, blood clotting tests

Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) occurs in practice as a complication in vitro fertilization. The risk of a negative result for embryo transfers significantly increased at OHSS. The search for early markers of OHSS development is relevant. The aim of this study is to identify predictors of moderate OHSS. We analyzed data of young and middle-aged women (20-45 years) before and after hormonal therapy, divided into two groups: 1) without signs the development of OHSS; 2) with initial clinical signs of mild OHSS. We determined hematological parameters (white cell count, red blood cell count, thrombocytes count, white blood cell differential, the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and the level of hemoglobin), biochemical parameters (blood test of total protein, the glucose, the creatinine, the alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase (ALAT and ASAT, respectively), K , Na) and coagulometry (the thrombin time, the prothrombin

time, fibrinogen, the partial thromboplastin time) of peripheral blood. Statistical analysis consisted of comparing the performance of two research groups using the Mann-Whitney U-test. Significant differences achieved between parameters ESR, ALAT, ASAT and a total protein test in the group with OHSS after removal of mature follicles compared with indicators before puncture and the group without signs of OHSS after follicle puncture. According to literature data these characteristics are out of the range in women with severe OHSS, while follow to our results, only the ESR parameter significantly increased in the group with OHSS. But other serum characteristics were in the normal range, indicating the presence in women of moderate OHSS. ESR, aminotransferase and total protein can potentially use in predicting moderate OHSS in combination with other characteristics.

Вступ

Сучасні допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) дозволили змінити можливості в подоланні безпліддя.¹ Одним із методів ДРТ є екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ).² Небезпечним ускладненням ЕКЗ є синдром гіперситимуляції яєчників (СГЯ).^{3,4} Це ускладнення, в основі якого лежить бурхлива реакція яєчників на контрольовану гормональну стимуляцію.⁵ СГЯ характеризується широким спектром клінічних та лабораторних проявів.^{6,7} Перший випадок СГЯ задокументовано в 1943 р.⁸

Сьогодні гіперстимуляцію яєчників уявляють як системну запальну реакцію,⁹ на фоні якої виникає пошкодження судинного ендотелію, підвищення концентрації прозапальних цитокінів,^{10,11} естрадіолу^{12,13} та активація ренінаангіотензинової системи.¹¹ Ці біологічно активні речовини сприяють підвищенню проникності ендотелію судин унаслідок місцевого утворення гістаміну, оксиду нітрогену, простагландинів.^{14,15}

Основними проявами при СГЯ є збільшення яєчників, порушення функціонування нирок, печінки та інших органів,¹⁶ висока проникність судин призводить до відтоку рідини з внутрішньосудинного простору,¹⁷ із подальшим формуванням ознак асцити, гемоконцентрації та тромбоемболічних ускладнень.¹⁸

Помірний СГЯ розвивається в 33,0% циклів ЕКЗ.^{17,19} Загроза здоров'ю жінки при цьому відсутня, але необхідний ретельний контроль, щоб помірний ступінь синдрому не перейшов у середній і важкий.²⁰

На жаль, дотепер не виявлено прогностичних лабораторних параметрів, які

дозволять діагностувати на ранніх етапах цей синдром. Звідси, мета роботи – в умовах використання допоміжних репродуктивних технологій вивчити прогностичну цінність стандартного набору загальноклінічних та біохімічних показників периферичної крові після контрольованої гормональної стимуляції щодо розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників.

Матеріали та методи

Дослідження проведено згідно з укладеним Договором про творчу співпрацю між комунальною установою «Обласний медичний центр репродукції людини» Запорізької міської ради та кафедрою фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини Запорізького національного університету. Обстежено 57 пацієнток віком від 22 до 44 років, які перебували на обстеженні та лікуванні в комунальній установі «Обласний медичний центр репродукції людини» Запорізької міської ради. Усі жінки обстежувалися на сифіліс, вірус гепатиту і ВІЛ, як передбачено Наказом МОЗ України № 417 від 15.07.2011 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».²¹ Дослідження не суперечить загальноприйнятим біоетичним нормам і проведене з урахуванням відповідних принципів Гельсінської декларації прав людини²² та Конвенції Ради Європи про права людини.²³

Обстежені жінки були розподілені на дві групи. Перша: контрольна група (КГ) без ознак СГЯ (n=20); друга: дослідна група з початковими клінічними ознаками легкого ступеня синдрому гіперстимуляції яєчників та формуванням понад 10 фолікулів за даними УЗД (n=37). Лабораторні показники

досліджували у два етапи: перший етап: «до пункції» – протягом 2-х днів від початку гормональної стимуляції; другий етап: «після пункції» – протягом 2-х днів після пункції дозрілих фолікулів. Для отримання фолікулів застосовувався короткий протокол проведення гормональної терапії.

У зразках венозної крові визначали вміст лейкоцитів, тромбоцитів, еритроцитів, лейкоцитарну формулу крові, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та рівень гемоглобіну з використанням автоматичного гематологічного аналізатора АВХMicros 60 (HobiraABX, Франція). Рівень біохімічних показників (загальний білок, глюкоза, креатинін, аланін- та аспаратамінотрансфераза (відповідно АлАТ та АсАТ) досліджено на автоматичному аналізаторі Vitalab Flexor E (Vital Scientific, Нідерланди). Визначення K^+ , Na^+ в плазмі крові проводили на аналізаторі електролітів АЕК-01 (КвертиМед, Росія). Показники коагулометричного профілю (тромбіновий час (ТЧ), протромбіновий індекс (ПТІ), фібриноген, активований частковий тромбoplastинний час (АЧТЧ) проводили на коагулографі HumaClot Duo plus (Human GmbH, Німеччина).

Статистичні розрахунки проведено з використанням програмного забезпечення Statistica 10.0. Нормальність розподілу даних перевірено з використанням W-тесту Шапіро-Уїлка. Досліджувані параметри не підпорядковувалися закону нормального розподілу і були представлені медіаною, 25-м і 75-м процентилем. Для порівняння досліджуваних груп використовували непараметричний метод варіаційної статистики – критерій Манна-Уїтні (показник U). Відмінності вважалися достовірними при $p \leq 0,05$.

Результати

Досліджувані лабораторні показники периферичної крові обстежуваних наведено в таблиці 1.

У групі осіб без розвитку СГЯ (контроль) на першому етапі дослідження (до пункції) всі лабораторні показники периферичної крові відповідали фізіологічному рівню даної

вікової категорії з індивідуальними коливаннями. Однак після пункції у жінок групи контролю статистично значимо ($p \leq 0,05$) знизилася показники відносного та абсолютного вмісту еозинофілів ($U=97,00$, $p=0,005$; $U=85,00$, $p=0,001$ для відносних та абсолютних показників, відповідно) та моноцитів ($U=102,50$, $p=0,007$; $U=98,50$, $p=0,005$ відповідно). Серед решти показників КГ після пункції спостерігалася підвищення ($p \leq 0,05$) у 2 рази рівня ШОЕ ($U=43,00$, $p=0,001$) та амінотрансфераз, причому концентрація аспаратамінотрансферази (АсАТ) підвищилася в 1,5 рази і досягла рівня статистичної значущості ($U=93,00$, $p=0,003$) при порівнянні з показниками КГ до пункції фолікулів.

У дослідній групі з розвитком СГЯ при порівнянні показників до та після пункції фолікулів, усі лабораторні показники периферичної крові вкладалися в референтні інтервали фізіологічної норми, але були виявлені такі відмінності. Так, після пункції виявлене значиме ($p \leq 0,05$) підвищення загальної кількості лейкоцитів ($U=449,50$, $p=0,01$), на фоні якого спостерігалася підвищення відносних та абсолютних показників сегментоядерних нейтрофілів ($U=490,50$, $p=0,03$; $U=403,50$, $p=0,002$, відповідно) і зниження відносної кількості лімфоцитів ($U=497,00$, $p=0,04$). Також у групі з ознаками СГЯ після пункції фолікулів відмічено зниження ($p \leq 0,05$) концентрації загального білка ($U=473,00$, $p=0,02$), підвищення в 1,5 рази рівня ШОЕ ($U=359,50$, $p=0,0003$) та 1,25 разу рівня аланінамінотрансферази (АлАТ) ($U=490,00$, $p=0,03$).

При порівнянні КГ та групи з розвитком СГЯ до пункції фолікулів виявлено, що на початку гормональної стимуляції був статистично значимо підвищений рівень АлАТ на 20,00 % ($U=221,50$, $p=0,01$) та АсАТ на 37,50 % ($U=124,50$, $p=0,00001$) у 2-й групі. Після пункції фолікулів рівень трансфераз у осіб із СГЯ відносно даних цієї групи до пункції підвищився ще на 15,00-20,00%, але не виходив за межі фізіологічної норми.

Таблиця 1 – Лабораторні показники жінок із гіперстимуляцією яєчників до та після процедури пункції фолікулів

Показник		Група контролю (без розвитку гіперстимуляції яєчників)		Дослідна група (із гіперстимуляцією яєчників)	
		До пункції	Після пункції	До пункції	Після пункції
Гематологічні показники крові					
Гемоглобін, г/л		127,00 (125,00; 133,00)	126,00 (122,50; 135,00)	126,00 (116,00; 136,00)	125,00 (110,00; 131,00)
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$		4,00 (3,80; 4,15)	3,99 (3,85; 4,10)	3,84 (3,50; 4,20)	3,90 (3,40; 4,10)
Тромбоцити, $\times 10^9/л$		245,50 (216,50; 276,00)	255,50 (234,50; 278,50)	245,00 (227,00; 281,00)	266,00 (240,00; 281,00)
ШОЕ, мм/год		7,50 (6,00; 9,00)	15,00* (11,50; 16,00)	14,00* (11,00; 16,00)	20,00 ^{Δ, □} (16,00; 30,00)
Лейкоцитарна формула крові					
Лейкоцити, $\times 10^9/л$		6,85 (6,20; 7,45)	6,40 (5,45; 6,95)	6,00* (4,80; 7,20)	6,40 ^Δ (4,90; 7,80)
Еозинофіли	%	2,00 (1,50; 3,00)	1,00* (1,00; 2,00)	1,00* (1,00; 2,00)	1,00 (0,00; 2,00)
	$\times 10^9/л$	0,13 (0,09; 0,21)	0,06* (0,05; 0,13)	0,07* (0,05; 0,13)	0,05 (0,00; 0,13)
Паличко- ядерні нейтрофіли	%	3,00 (2,00; 3,00)	2,00 (2,00; 4,00)	3,00 (2,00; 5,00)	3,00 (2,00; 6,00)
	$\times 10^9/л$	0,18 (0,13; 0,23)	0,15 (0,12; 0,23)	0,19 (0,12; 0,29)	0,25 (0,09; 0,55)
Сегменто- ядерні нейтрофіли	%	63,50 (60,00; 66,00)	65,00 (56,00; 67,50)	59,00 (57,00; 65,00)	67,00 ^Δ (62,00; 71,00)
	$\times 10^9/л$	4,36 (3,91; 4,49)	3,93 (3,08; 4,66)	3,36* (2,68; 4,48)	4,77 ^{Δ, □} (3,55; 6,65)
Лімфоцити	%	25,50 (24,00; 29,00)	27,50 (23,50; 34,50)	28,00 (23,00; 33,00)	23,00 ^{Δ, □} (19,00; 29,00)
	$\times 10^9/л$	1,83 (1,61; 1,99)	1,71 (1,52; 1,92)	1,67 (1,27; 1,82)	1,67 (1,38; 2,14)
Моноцити	%	6,00 (5,00; 6,00)	5,00* (4,00; 5,00)	5,00 (4,00; 7,00)	4,00 (3,00; 7,00)
	$\times 10^9/л$	0,38 (0,33; 0,43)	0,31* (0,22; 0,37)	0,30 (0,22; 0,41)	0,27 (0,19; 0,66)
Біохімічні показники крові					
Загальний білок, г/л		72,60 (67,35; 79,1)	72,10 (67,90; 75,60)	70,90 (67,70; 75,20)	69,00 ^{Δ, □} (65,00; 71,10)
Глюкоза, ммоль/л		4,55 (4,00; 4,90)	4,60 (4,10; 4,90)	4,50 (4,30; 4,70)	4,30 (3,90; 4,70)
АлАт, од/л		16,00 (12,50; 19,00)	18,50 (15,00; 22,50)	20,00* (16,00; 28,00)	25,00 ^{Δ, □} (18,00; 38,00)
АсАт, од/л		15,00 (12,50; 19,50)	22,50* (17,00; 30,50)	24,00* (22,00; 30,00)	28,00 [□] (22,00; 49,00)
Креатинін, мкмоль/л		71,40 (69,20; 75,75)	71,15 (68,95; 73,75)	72,40 (67,80; 76,90)	73,30 (69,00; 78,00)
K ⁺ , ммоль/л		4,25 (4,05; 4,55)	4,15 (4,00; 4,35)	4,20 (4,00; 4,50)	4,10 (3,90; 4,40)
Na ⁺ , ммоль/л		139,40 (138,10; 141,90)	139,70 (137,95; 142,00)	138,90 (137,90; 140,20)	137,80 (136,90; 140,10)
Коагулометричні показники крові					
ПТІ, %		99,00 (95,00; 102,00)	98,00 (91,00; 104,00)	98,00 (91,00; 104,00)	96,00 (89,00; 101,00)
ТЧ, с		10,15 (9,65; 10,55)	10,00 (9,75; 10,45)	10,00 (9,50; 11,30)	10,00 (9,10; 11,50)
Фібриноген, г/л		2,60 (2,40; 2,85)	2,60 (2,40; 2,80)	2,80 (2,60; 3,10)	2,80 (2,40; 3,30)
АЧТЧ, с		27,45 (26,90; 29,05)	28,35 (25,80; 28,90)	28,40 (26,60; 30,10)	28,50 (26,50; 30,50)

Примітки: * – показник статистично значимо відрізняється від даних контрольної групи (КГ) до пункції ($p \leq 0,05$); □ – показник статистично значимо відрізняється від даних КГ після пункції ($p \leq 0,05$); Δ – показник статистично значимо відрізняється від даних СГЯ до пункції ($p \leq 0,05$)

Однак для визначення значущості амінотрансфераз як ранніх маркерів розвитку СГЯ цікавим є порівняння рівня показників після пункції у КГ та при СГЯ. Так, у жінок із групи СГЯ відносно даних групи контролю після пункції статистично значимо ($p \leq 0,05$) були підвищені і показник АлАТ ($U=225,50$, $p=0,01$) на 26,00%, і рівень АсАТ ($U=225,00$, $p=0,01$) 20,00%.

Свідченням початку розвитку СГЯ (гіпопротеїнемії і, як наслідок, гіповолемії) може бути й виявлене нами значиме зменшення вмісту загального білка ($U=227,00$, $p=0,02$) у периферичній крові жінок з СГЯ порівняно з даними КГ після відбору фолікулів, що спостерігалось і на початку гормональної стимуляції.

В осіб дослідної групи (із синдромом гіперстимуляції яєчників) ще на початку гормональної терапії були виявлені відмінності від показників крові КГ. Так, у жінок із СГЯ на 1-му етапі дослідження рівень ШОЕ перебував на верхній межі норми та у 2 рази перевищував подібний показник у КГ і досягав значимих відмінностей ($U=84,00$, $p=0,001$). Після пункції фолікулів у групі з СГЯ рівень ШОЕ вийшов за межі норми ($U=178,00$, $p=0,001$) та в 1,3 разу був підвищений відносно 1-ї групи після пункції.

Також при порівнянні КГ та групи з СГЯ до гормональної стимуляції, була виявлена динаміка гематологічних показників, які не виходили з референтних показників норми. Так, у жінок із СГЯ до пункції спостерігалось значиме зниження загальної кількості лейкоцитів ($U=223,50$, $p=0,01$) на фоні зниження відносної та абсолютної кількості еозинофілів ($U=219,00$, $p=0,01$; $U=177,50$, $p=0,0009$) та абсолютної кількості сегментоядерних нейтрофілів ($U=222,00$, $p=0,01$). Щодо порівняння дослідних груп після вилучення фолікулів відмічене значиме підвищення абсолютного вмісту сегментоядерних нейтрофілів ($U=245,50$, $p=0,04$) та зниження відносного вмісту лімфоцитів ($U=249,50$, $p=0,04$).

Інші лабораторні показники дослідних груп перебували в референтних межах фізіологічної норми та статистично значимих відмінностей не досягли при їх порівнянні.

Обговорення

Синдром гіперстимуляції яєчників характеризується як системне захворювання, яке розвивається на фоні стимуляції суперовуляції. Цей синдром пов'язують із високою концентрацією статевих стероїдних гормонів у плазмі крові, яка негативно діє на функції різних систем організму²⁴ і спричиняє появу синдрому системної запальної реакції неінфекційної природи, з подальшим розвитком гіперпроникності судин, тромбоемболічних ускладнень та поліорганної недостатності.^{25,26}

Зміна показника ШОЕ може бути опосередкованою ознакою запального процесу, і за даними Аншиної М.Б. із співавторами²⁷, цей показник дає змогу прогнозувати СГЯ при досягненні ним значення $\geq 15,1$ мм/год, що співвідноситься з результатами наших досліджень. Збільшення показника ШОЕ свідчить про наявність поточної запальної реакції, яка розвивається із залученням до вогнища запалення нейтрофілів, моноцитів, макрофагів та ендотеліальних клітин. Ці клітини починають синтезувати численні медіатори запалення, які своєю чергою активують лейкоцити, викликаючи їх диференціювання та проліферацію для реалізації запальної відповіді.²⁶

Згідно з даними деяких авторів,^{28,29} досягнення значення загальної кількості лейкоцитів $\geq 15,0 \times 10^9$ /л свідчить про розвиток тяжкого СГЯ. Наше дослідження спрямоване на прогнозування легкого ступеня СГЯ, при якій не спостерігається значного збільшення кількості лейкоцитів, що співвідноситься з отриманими в цьому дослідженні результатами.

Динаміка зниження кількості моноцитів у групі без ознак СГЯ може бути пов'язана з мікрохірургічною маніпуляцією з вилучення фолікулів і міграцією моноцитів у ділянку наявності клітинного детриту в місці проколу. А відмічене збільшення відносної та абсолютної кількості сегментоядерних нейтрофілів у групі з ознаками помірного СГЯ може вказувати на залучення їх до активаційних процесів клітинної ланки неспецифічного імунітету, а так на активацію репараційних процесів

після вилучення фолікулів. Динаміка збільшення абсолютної кількості сегментоядерних нейтрофілів зазначалася в попередніх дослідженнях.²⁴

Тяжкий та критичний ступінь СГЯ супроводжується нирковою та печінковою недостатністю.²⁷ Тому доцільним є виявлення негативних зрушень у лабораторних показниках цих органів на ранніх етапах розвитку СГЯ. Для оцінки функціональних показників печінки ми використовували показники вмісту загального білка та амінотрансфераз (АлАТ та АсАТ). За даними деяких авторів^{27,30}, при досягненні значень загального білка <50,0 г/л; АлАТ >32,0 од/л; АсАТ >31,0 од/л у жінок після вилучення фолікулів дає змогу віднести їх до групи ризику розвитку СГЯ. Згідно з результатами наших досліджень, ці показники не виходили за референтні межі норми. Але в групі з СГЯ виявленні значні зрушення рівня амінотрансфераз (>15%) та загального білка (>2,5%) після вилучення зрілих фолікулів відносно первинних показників (до пункції). Це дозволило віднести ці показники до прогностичних, за якими можна оцінити ризик та ранні прояви (ще до початку клінічних ознак) розвитку СГЯ. Проте рівень АсАТ, за отриманими результатами, є більш лабільним; саме цей показник (АсАТ) є більш доцільним неспецифічним маркером при прогнозуванні розвитку СГЯ.

Попередні біохімічні дослідження²⁴ крові не виявили значимих зрушень у показниках рівня АлАТ, АсАТ та вмісту загального білка при ризику розвитку СГЯ на найбільш ранніх етапах після пункції фолікулів.

Жовте тіло слід розглядати як останню стадію диференціювання премордіального фолікула і як один із головних ендокринних компонентів яєчника. Із гістологічної точки зору у формуванні та розвитку жовтого тіла розрізняють чотири стадії – проліферація та васкуляризація (ангіогенез), лютеїнізація, розквіт і зворотній розвиток або регрес. Стадія васкуляризації характеризується швидким розмноженням епітеліальних клітин гранульози та інтенсивним вrostанням капілярів між ними. Кожна

клітина жовтого тіла багато оснащена капілярами. У жовтому тілі – один із найвищих рівнів кровотоку в організмі людини.

У результаті стимуляції суперovuляції при використанні допоміжних репродуктивних технологій утворюється не одне, а множинні жовті тіла, що сприяє значному посиленню механізмів ангіогенезу.

Унаслідок значного збільшення кількості судин у множинних жовтих тілах яєчника на фоні підвищеної судинної проникності внаслідок контрольованої гормональної стимуляції відбувається масивний вихід плазми крові в міжклітинний простір («третій простір»): спочатку в черевну порожнину, у важких випадках – у плевральну і перикардіальну порожнини.³¹ Важливим моментом, що замикає «хибне коло» в патогенезі СГЯ, є вихід у третій простір у складі плазми альбуміну, який підтримує онкотичний тиск та об'єм циркулюючої крові. При досягненні значення альбумінової фракції загального білка до позначки <25 г/л свідчить про зміну онкотичного тиску крові, що значно посилює збільшення проникності судин і перерозподіл рідини²⁷.

Серйозним наслідком перерозподілу рідини в організмі при СГЯ є зменшення об'єму циркулюючої крові та її значне згущення. Унаслідок цього може розпочатись ішемія органів з порушенням їхньої функції, тромбоемболічні ускладнення – насамперед страждає функція нирок, надалі можливі ускладнення за типом ішемічного інсульту^{11,32}. Отже, збільшення судинної проникності замість локального набуває системного характеру і відсутність адекватного лікування в цій ситуації є прямим ризиком для здоров'я і життя пацієнтки.

За нашими результатами, у жінок із СГЯ показники коагулограми (ГЧ, ПТІ, фібриноген, АЧТЧ), рівня креатиніну та концентрації іонів калію і натрію свідчать про відсутність тромбоемболічних ускладнень, порушень ниркової перфузії та зрушень в електролітному балансі, що не збігається з літературними даними^{9,33} і свідчить про розвиток легкої форми СГЯ. У нашому дослідженні це є доцільною

моделлю пошуку прогностичних лабораторних показників розвитку синдрому гіперстимуляції.

Висновки

Результати дослідження свідчать, що показники ШОЕ в периферичній крові, рівня амінотрансфераз (АлАТ і АсАТ) та загального білка в плазмі крові можуть бути використані при прогнозуванні СГЯ. Доцільним є продовження досліджень у напрямі визначення найбільш прогностичних лабораторних показників, за якими можливо виявляти осіб із групи

ризиків щодо розвитку СГЯ ще на етапі пункції фолікулів, тобто до розвитку клінічних проявів синдрому.

Надалі планується дослідити лабораторні показники периферичної крові осіб із ризиком розвитку СГЯ на етапі пункції фолікулів із розширенням спектру лабораторних досліджень (із включенням до схеми дослідження аналізу рівня гормонів та імунологічних показників, оскільки при гормональній терапії в активацію СГЯ втягуються й імунні механізми).

ЛІТЕРАТУРА

- (1) Chakravarthi, I. Regulation of Assisted Reproductive Technologies: Gains and Losses. *Indian J. Genet. Stud.* **2016**, 23 (1), 133–156. <https://doi.org/10.1177/0971521515612866>.
- (2) Smith, V.; Osianlis, T.; Vollenhoven, B. Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Obstet. Gynecol. Int.* **2015**, 2015, pp 1-10. <https://doi.org/10.1155/2015/514159>.
- (3) Gurbuz, A. S.; Calik, M.; Ozcimen, E. E.; Ozcimen, N.; Calik, S. G. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Rare Case of Unilateral Pleural Effusion. *J. Emerg. Med. Case Reports* **2016**, 7 (4), pp 74-76. <https://doi.org/10.5152/jemcr.2016.1502>.
- (4) Gichuhi, J. W.; Wanyoike, S. W.; Ndegwa, S. Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS): Case Report. *East Afr. Med. J.* **2015**, 92 (1), pp 39-42.
- (5) Corbett, S.; Shmorgun, D.; Claman, P.; Cheung, A.; Sierra, S.; Carranza-Mamane, B.; Case, A.; Dwyer, C.; Graham, J.; Havelock, J.; et al. The Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *J. Obstet. Gynaecol. Canada* **2014**, 36 (11), pp 1024-1033. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30417-5](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30417-5).
- (6) Marak, C. P.; Chopra, A.; Alappan, N.; Ponea, A. M.; Guddati, A. K. Ovarian Hyperstimulation Syndrome as an Etiology of Obstructive Uropathy. *Case Rep. Obs. Gynecol* **2013**, 2013, pp 1-3. <https://doi.org/10.1155/2013/653704>.
- (7) Stolorz, K.; Nowosielski, K.; Wlodarz, Izabela Ulman Sodowska, P.; Sodowski, K. Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Spontaneous Pregnancy. *J. Gynecol Res Obs.* **2016**, 2 (1), pp 5-9.
- (8) Bulavenko, O.; Konkov, D.; Burtyak, N. Ovarian Hyperstimulation Syndrome. The New Approaches for Diagnosis, Treatment and Prevention. *Вісник морфології* **2015**, 21 (2), с 525-531.
- (9) Alper, M. M.; Smith, L. P.; Sills, E. S. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: Current Views on Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, and Management. *J. Exp. Clin. Assist. Reprod.* **2009**, 3 (6), pp 1-7.
- (10) Fouda, U. M.; Sayed, A. M.; Elshaer, H. S.; Hammad, B. E. M.; Shaban, M. M.; Elsetohy, K. A.; Youssef, M. A. GnRH Antagonist Rescue Protocol Combined with Cabergoline versus Cabergoline Alone in the Prevention of Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *J. Ovarian Res.* **2016**, 9 (1), pp 1-8. <https://doi.org/10.1186/s13048-016-0237-8>.
- (11) Nastri, C. O.; Ferriani, R. A.; Rocha, I. A.; Martins, W. P. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: Pathophysiology and Prevention. *J. Assist. Reprod. Genet.* **2010**, 27, pp 121-128. <https://doi.org/10.1007/s10815-010-9387-6>.
- (12) Mai, Q.; Hu, X.; Yang, G.; Luo, Y.; Huang, K.; Yuan, Y.; Zhou, C. Effect of Letrozole on Moderate and Severe Early-Onset Ovarian Hyperstimulation Syndrome in High-Risk Women: A Prospective Randomized Trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2017**, 216 (1), pp 42.e1-42.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.08.018>.

- (13) Aiziatulova, E. M. Secondary Predictors of Ovarian Hyperstimulation Syndrome Development. *Zaporozhye Med. J.* **2019**, 0 (6), pp 770-775. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.6.186502>.
- (14) Kim, J.; Steiner, A. Z.; Fritz, M.; Mersereau, J. E. Severe Ovarian Hyperstimulation Syndrome after Letrozole-Gonadotropin Stimulation: A Case Report. *J. Assist. Reprod. Genet.* **2012**, 29 (2), pp 127-129. <https://doi.org/10.1007/s10815-011-9676-8>.
- (15) Banker, M.; Garcia-Velasco, J. Revisiting Ovarian Hyper Stimulation Syndrome: Towards OHSS Free Clinic. *J. Hum. Reprod. Sci.* **2015**, 8 (1), pp 13-17. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.153120>.
- (16) Sansone, P.; Aurilio, C.; Pace, M. C.; Esposito, R.; Passavanti, M. B.; Pota, V.; Pace, L.; Pezzullo, M. G.; Bulletti, C.; Palagiano, A. Intensive Care Treatment of Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS). *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2011**, 1221 (1), pp 109-118. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.05983.x>.
- (17) Goeckenjan, M.; Fischer, D.; Urban, H.; Wimberger, P. Avoiding Ovarian Hyperstimulation Syndrome - Current Primary and Secondary Preventive Strategies. *J. Fertil. Vitro. - IVF-Worldwide, Reprod. Med. Genet. Stem Cell Biol.* **2016**, 4 (4), pp 1-6. <https://doi.org/10.4172/2375-4508.1000192>.
- (18) Cabar, F. R. Ovarian Hyperstimulation Syndrome in a Spontaneous Singleton Pregnancy. *Einstein (Sao Paulo)*. **2016**, 14 (2), pp 231-234. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016RC3429>.
- (19) Natri, C. O.; Teixeira, D. M.; Moroni, R. M.; Leitão, V. M. S.; Martins, W. P. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: Pathophysiology, Staging, Prediction and Prevention. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2015**, 45 (4), pp 377-393. <https://doi.org/10.1002/uog.14684>.
- (20) Manappallil, R. G.; Kokoori, S. V.; Valsala, N. Severe Ovarian Hyperstimulation Syndrome despite Low Dose Stimulation in Polycystic Ovarian Syndrome. *Asian J. Med. Sci.* **2019**, 10 (3), pp 50-53. <https://doi.org/10.3126/ajms.v10i3.22728>.
- (21) Законодавство України. Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11> (редакція від 13.04.2016).
- (22) Законодавство України. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження". https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005 (редакція від 01.10.2008).
- (23) Законодавство України. Конвенція про захист прав людини і основоположних свобод. https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_004 (редакція від 02.10.2013).
- (24) Авраменко, Н. В.; Кабаченко, О. В.; Барковський, Д. Є.; В, К. В. Загальноклінічні, Біохімічні Показники Та Рівень Гормонів Периферичної Крові Жінок в Умовах Синдрому Гіперстимуляції Яєчників. *Міжнародний медичний журнал* **2018**, 2, 41–45.
- (25) Егорова, Е. А.; Терентьева, А. П. Синдром Гиперстимуляции Яичников (Обзор Литературы и Клиническое Наблюдение). *Радиология* **2015**, 3 (51), с 29-36.
- (26) Balk, R. A. Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS): Where Did It Come from and Is It Still Relevant Today? *Virulence*. **2014**, pp 20-26. <https://doi.org/10.4161/viru.27135>.
- (27) Аншина, М. Б.; Исакова, Э. В.; Калинина, Е. А.; Калинина, Е. А.; Корнеева, И. Е.; Корсак, В. С.; Назаренко, Т. А., Смольникова, В. Ю. Синдром Гиперстимуляции Яичников. Клинические Рекомендации. *Репродуктивная медицина* **2013**, 2 (15), с 33-44.
- (28) Силява, В. Л.; Гуляева, Л. С.; Прасмыцкий, О. Т. Тяжелый Синдром Гиперстимуляции Яичников При Раннем Сроке Беременности. *Медицинский журнал БДМУ* **2012**, 4, с 129-130.
- (29) Lainas, G. T.; Lainas, T. G.; Venetis, C. A.; Sfontouris, I. A.; Zorzovilis, I. Z.; Alexopoulou, E.; Tarlatzis, B. C.; Kolibianakis, E. M. Ultrasound and Hematological Changes during Early Luteal Phase in Women at High Risk for Developing Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* **2018**, 51 (1), pp 126-133. <https://doi.org/10.1002/uog.18949>.

- (30) Корнеева, И. Е.; Сароян, Т. Т.; Калинина, Е. А.; Смольникова, В. Ю. Синдром Гиперстимуляции Яичников: Этиопатогенез, Клиника, Диагностика (Часть 1). *Акушерство и Гинекология* **2013**, 7, с 8-13.
- (31) Протопопова, Н. В.; Дружинина, Е. Б.; Мыльникова, Ю. В.; Болдонова, Н. А.; Свхьянова, Н. Л. Факторы Риска и Критерии Прогнозирования Синдрома Гиперстимуляции Яичников. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН* **2012**, 3 (85), с 65-70.
- (32) Budev, M. M.; Arroliga, A. C.; Falcone, T. Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *CEritical Care Med.* **2005**, 33 (10), pp 301-306. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000182795.31757.CE>.
- (33) Jahromi, B. N.; Parsanezhad, M. E.; Shomali, Z.; Bakhshai, P.; Alborzi, M.; Vaziri, N. M.; Anvar, Z. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Narrative Review of Its Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, Classification, and Management. *Iran. J. Med. Sci.* **2018**, 43 (3), pp 248-260.